

УДК 618.177-008.64:577.352.5

DOI 10.34014/2227-1848-2026-2-111-120

РОЛЬ ДЕФИЦИТА МЕЛАТОНИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.М. Ичмелян, А.Ю. Богдасаров, Л.Ю. Давидян, Р.А. Богдасарова

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Низкая эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин 35–45 лет с идиопатическим бесплодием требует поиска патогенетических факторов, не выявляемых при стандартной оценке овариального резерва.

Цель. Комплексно охарактеризовать клиничко-лабораторный, эндометриальный, молекулярно-генетический и метаболический профили женщин позднего репродуктивного возраста с идиопатическим бесплодием, ассоциированным с дефицитом мелатонина.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное когортное исследование, включившее 239 пациенток 35–45 лет с идиопатическим бесплодием и 1 и более неудачной попыткой ЭКО в анамнезе. Основную группу (n=115) составили женщины с уровнем мелатонина в ночной слюне менее 40 пг/мл, группу сравнения (n=124) – обследуемые с уровнем мелатонина 40 пг/мл и более. Оценивали гормональный профиль, коэффициенты ароматазной активности, иммуногистохимические маркеры эндометрия (ERα, PR-A, CD56, CD138), полиморфизм rs1387153 гена MTNR1B, НОМА-IR, IGF-1/IGFBP-3 и 25(OH)D. Использовали непараметрические критерии и регрессионный анализ.

Результаты. Дефицит мелатонина был связан с более частыми заболеваниями шейки матки (OR=3,51), неалкогольной жировой болезнью печени и хроническими дерматозами (OR=7,09), снижением АМГ на 25,0 %, повышением ФСГ на 23,2 %, уменьшением фолликулярного коэффициента ароматазной активности на 28,5 %, снижением экспрессии PR-A, дисбалансом ERα/PR-A, увеличением CD56+ клеток и более высокой частотой встречаемости аллеля T MTNR1B (67,0 %; OR=1,85).

Выводы. Ночной уровень мелатонина в слюне может рассматриваться как информативный биомаркер неблагоприятного патогенетического варианта идиопатического бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста.

Ключевые слова: идиопатическое бесплодие, поздний репродуктивный возраст, мелатонин, овариальный резерв, рецептивность эндометрия, патогенетический вариант, вспомогательные репродуктивные технологии, полиморфизм MTNR1B..

Введение. Низкая эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин позднего репродуктивного возраста (35–45 лет) с идиопатическим бесплодием остается сложной клиничко-патогенетической проблемой современной репродуктологии. Стандартные критерии отбора, основанные преимущественно на количественной оценке овариального резерва, не всегда отражают состояние ооцита, фолликулярного микроокружения, эндометрия и системного метаболического фона [1–4].

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамиин, МТ) рассматривается не только как хронобиотик, но и как регулятор окислительно-восстановительного гомеостаза, митохондриальной функции, стероидогенеза, иммунного ответа и рецептивности эндометрия [5–7]. Поэтому снижение его ночной секреции может являться одним из механизмов формирования устойчивого к стандартным протоколам ВРТ патогенетического варианта идиопатического бесплодия.

Цель исследования. Осуществить многоуровневую клиничко-лабораторную, эндомет-

риальную, молекулярно-генетическую и метаболическую оценку женщин позднего репродуктивного возраста с идиопатическим бесплодием для верификации патогенетического варианта, ассоциированного с дефицитом мелатонинергической активности.

Материалы и методы. В проспективное сравнительное когортное исследование включены 239 женщин в возрасте 35–45 лет (медиана – 38,1 [36,0–41,0] года) с идиопатическим бесплодием и одной и более неудачной попыткой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в анамнезе при формально сохраненном овариальном резерве (уровень АМГ 1,0 нг/мл и более, количество антральных фолликулов 5 и более, диаметр 2–9 мм) [8]. База данных формировалась с января 2019 г. по декабрь 2024 г. Критериями исключения были мужской, трубно-перитонеальный и маточный факторы бесплодия, эндометриоз III–IV стадии по классификации ASRM, активные системные аутоиммунные заболевания, онкологические заболевания в анамнезе.

По уровню МТ в ночной порции слюны, определенному методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, пациентки были разделены на две группы. Основную группу (n=115) составили женщины с дефицитом МТ (менее 40 пг/мл; медиана – 28,4 [22,1–34,7] пг/мл), группу сравнения (n=124) – обследуемые с уровнем МТ от 40 пг/мл; медиана – 52,6 [45,8–61,3] пг/мл). Расчет мощности исследования (G*Power 3.1) при $\alpha=0,05$ и мощности 0,80 подтвердил достаточность выборки для выявления эффекта $d=0,5$ [9].

Протокол обследования включал определение ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, АМГ, ингибина В, ТТГ, свободного Т4, пролактина, кортизола и ДГЭА-С в сыворотке крови на 2–5-й дни менструального цикла иммунохемилюминесцентным методом; расчет интегрального коэффициента ароматазной активности ($K_a = \text{Э2} / \text{АМГ}$, пмоль/л/нг/мл, где Э2 – базальный уровень эстрадиола в крови на 2-й день менструального цикла) и фолликулярного коэффициента ($K_f = \text{Э2} / n \text{ AFC}$, пмоль/л/фолликул, где n AFC – количество антральных фол-

ликулов, подсчитанное с помощью ультразвукового исследования); иммуногистохимическое исследование эндометрия с оценкой ER α , PR-A, CD138 и CD56 по модифицированной шкале Allred; типирование однонуклеотидного полиморфизма rs1387153 (C>T) гена *MTNR1B* методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени; оценку IGF-1, IGFBP-3, НОМА-IR и 25-гидроксивитамина D.

Исследование эндометрия проводили в раннюю пролиферативную фазу (2–5-й дни цикла), что позволяло минимизировать влияние эндогенного прогестерона и оценить исходные нарушения рецепторного аппарата и иммунного микроокружения до вступления пациентки в протокол ВРТ.

Работа выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; все участницы подписали добровольное информированное согласие.

Обработка статистических данных осуществлена в среде IBM SPSS Statistics 26.0. Для количественных показателей использовали критерий Манна – Уитни, для качественных признаков – χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Ассоциации оценивали с помощью регрессионного анализа. Различия считали статистически значимыми при двустороннем $p < 0,05$ [10].

Результаты и обсуждение. Стратификация по уровню МТ выявила у пациенток с его дефицитом отчетливый клинический фенотип.

Отметим, что группы были сопоставимы по медианным значениям возраста и индекса массы тела. Они также статистически значимо не различались по частоте первичного бесплодия, которая составляла 93,0 % (107 из 115) в основной группе и 94,4 % (117 из 124) в группе сравнения (OR=0,80; 95 % ДИ 0,28–2,28).

Более информативным дифференциальным признаком оказалась структура гинекологической патологии: фоновые и предраковые заболевания шейки матки в анамнезе регистрировались у 23,5 % пациенток основной группы против 8,1 % женщин группы сравнения ($\chi^2=10,52$; $p=0,001$; OR=3,51; 95 % ДИ 1,61–7,66), что согласуется с данными об им-

муномодулирующей роли МТ в поддержании локального тканевого гомеостаза [11–14]. Функциональные кисты яичников, напротив, чаще встречались при нормальном уровне МТ: 20,2 % против 9,6 % ($\chi^2=5,92$; $p=0,015$; $OR=2,38$; 95 % ДИ 1,14–4,99) [15].

Соматический профиль основной группы характеризовался большей частотой метаболически-воспалительных состояний. Неалкогольная жировая болезнь печени диагностирована у 14,8 % женщин с дефицитом МТ против 2,4 % пациенток группы сравнения ($\chi^2=11,93$; $p=0,0006$; $OR=7,09$; 95 % ДИ 2,02–24,92). С такой же частотой выявлялись хронические воспалительные дерматозы (розацеа, атопический дерматит): 14,8 % против 2,4 % ($\chi^2=11,93$; $p=0,0006$; $OR=7,09$; 95 % ДИ 2,02–24,92). Эти данные соответствуют представлениям о цитопротекторной, противовоспалительной и метаболической роли МТ [16, 17]. Тенденция к более частому варикозному расширению вен малого таза в основной группе (11,3 % против 5,6 %; $p=0,125$) может отражать возможное ослабление вазопротекторных и антиоксидантных эффектов МТ [18, 19].

Лабораторные показатели указывали на наличие у пациенток с дефицитом МТ синдрома диссоциированного овариального старения, при котором относительная сохранность фолликулярной численности сочетается с нарушением функциональной активности гранулезных клеток [20, 21]. Уровень ФСГ в основной группе был выше: 8,5 [6,9–10,7] мМЕ/мл против 6,9 [5,8–8,4] мМЕ/мл ($U=5210$; $p<0,01$); концентрация АМГ – ниже на 25,0 %: 1,8 [1,3–2,4] нг/мл против 2,4 [1,8–3,1] нг/мл ($U=4835$; $p<0,001$). Также отмечалось снижение эстрадиола в раннюю фолликулярную фазу на 16,2 % и ингибина В на 23,0 % [22, 23].

Расчет коэффициентов ароматазной активности подтвердил снижение стероидогенной функции фолликулярного аппарата. Ка в основной группе составил 77,1 [52,6–108,3] пмоль/л/нг/мл, а в группе сравнения – 86,1 [62,5–128,6] пмоль/л/нг/мл ($U=5890$; $p<0,05$), что соответствует снижению на 11,7 %. Кф, отражающий среднюю продукцию эстрадиола на один антральный фолликул, у женщин с дефицитом МТ был ниже на 28,5 %: 12,9 [9,5–

17,1] пмоль/л/фолликул против 18,1 [13,8–23,4] пмоль/л/фолликул ($U=5010$; $p<0,001$). Полученные данные согласуются с экспериментальными сведениями о роли МТ в защите митохондрий гранулезных клеток и поддержании экспрессии стероидогенных ферментов, включая CYP19A1 [24, 25].

Иммуногистохимический анализ выявил признаки нарушения эндометриальной рецептивности. У пациенток с дефицитом МТ отмечалось снижение экспрессии PR-A в строме эндометрия: 4 [3–5] балла по шкале Allred против 5 [4–6] баллов в группе сравнения ($U=5710$; $p<0,05$). Соотношение ER α /PR-A было смещено в сторону эстрогенового доминирования: 1,8 [1,4–2,2] против 1,5 [1,2–1,8] ($U=5580$; $p<0,05$). Количество CD138⁺-плазмочитов было сопоставимым, однако плотность CD56⁺-uNK-клеток была выше: 18,5 [12–25] против 14,0 [10–19] в поле зрения ($U=6020$; $p<0,05$), что может свидетельствовать о субклинической иммунной дисрегуляции эндометрия [26–29].

Молекулярно-генетический анализ полиморфизма rs1387153 гена *MTNR1B* показал большую частоту генотипов, несущих аллель риска T, в основной группе: C/T – 45,2 %, T/T – 21,7 %, что суммарно составило 67,0 % против 52,4 % в группе сравнения ($\chi^2=5,12$; $p=0,024$; $OR=1,85$; 95 % ДИ 1,13–3,03). Это может указывать на генетическую предрасположенность к сниженной эффективности мелатонинергической регуляции и сопутствующим метаболическим нарушениям [30, 31].

Дополнительно у женщин с дефицитом мелатонина выявлен более низкий уровень 25(OH)D: 28,5 [21,0–35,0] нг/мл против 32,4 [26,0–39,0] нг/мл ($U=5850$; $p<0,05$), что может усиливать воспалительную и оксидативную составляющие репродуктивной дисфункции [32, 33].

Заключение. Проведенное исследование позволило количественно описать неблагоприятный клинико-патогенетический вариант идиопатического бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста, ассоциированный с дефицитом МТ. Этот вариант формируется на трех взаимосвязанных уровнях: клинико-соматическом, эндокринно-овариальном и молекулярно-рецепторном.

Клинико-соматический уровень характеризовался большей частотой фоновой патологии шейки матки, неалкогольной жировой болезни печени и хронических воспалительных дерматозов. Эндокринно-овариальный уровень проявлялся повышением ФСГ, снижением АМГ, уменьшением фолликулярного коэффициента ароматазной активности и функциональной недостаточностью гранулезных клеток. Молекулярно-рецепторный уровень включал снижение экспрессии PR-A, дисбаланс ER α /PR-A, увеличение CD56⁺-uNK-клеток, повышенную частоту аллеля T *MTNR1B* и сопутствующий гиповитаминоз D.

Полученные данные обосновывают целесообразность включения определения уровня мелатонина в ночной слюне в расширенный диагностический алгоритм для женщин старше 35 лет с идиопатическим бесплодием и неудачными попытками ЭКО в анамнезе.

Коррекция лабораторно подтвержденного дефицита МТ в сочетании с метаболической поддержкой может рассматриваться как патогенетически обоснованное направление преемственной подготовки, однако эффективность такой стратегии требует подтверждения в проспективных интервенционных исследованиях [34, 35].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Ичмелян А.М.

Сбор, анализ и интерпретация данных: Ичмелян А.М., Давидян Л.Ю., Богдасарова Р.А.

Статистическая обработка данных: Ичмелян А.М., Давидян Л.Ю.

Написание текста: Ичмелян А.М., Давидян Л.Ю., Богдасарова Р.А.

Редактирование и утверждение окончательного варианта статьи: Богдасаров А.Ю.

Литература

1. Сыркашева А.Г., Ильина Е.О., Долгушина Н.В. Бесплодие у женщин старшего репродуктивного возраста: причины, тактика ведения, перспективы использования преимплантационного генетического скрининга (обзор литературы). Гинекология. 2016; 18 (3): 40–43. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/besplodie-u-zhenschin-starshego-reproduktivnogo-vozrasta-prichiny-taktika-vedeniya-perspektivy-ispolzovaniya-preimplantatsionnogo/viewer> (дата обращения: 01.06.2026).
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. Fertility and Sterility. 2014; 101 (3): 633–634. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.032>.
3. Broekmans F.J., Soules M.R., Fauser B.C. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. Endocrine Reviews. 2009; 30 (5): 465–493. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0006>.
4. May-Panloup P., Boucret L., Chao de la Barca J.M., Desquiere-Dumas V., Ferré-L'Hotellier V., Morinière C., Descamps P., Procaccio V., Reynier P. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles. Human Reproduction Update. 2016; 22 (6): 725–743. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw028>.
5. Sasaki H., Hamatani T., Kamijo S., Iwai M., Kobanawa M., Ogawa S., Miyado K., Tanaka M. Impact of oxidative stress on age-associated decline in oocyte developmental competence. Frontiers in Endocrinology. 2019; 10: 811. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00811>.
6. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. Journal of Pineal Research. 2016; 61 (3): 253–278. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>.
7. Cipolla-Neto J., Amaral F.G. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. Endocrine Reviews. 2018; 39 (6): 990–1028. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>.
8. Перминова С.Г., Белова И.С., Мутюрин Е.В., Савостина Г.В. Современные аспекты диагностики и ведения пациенток с «бедным» ответом на гонадотропную овариальную стимуляцию в программах ВРТ. Акушерство и гинекология. 2022; 8:12–21. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.8.12-21>.

9. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. Социальные аспекты здоровья населения. 2019; 65 (6): 10. DOI: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-6-10>.
10. Баврина А.П. Современные правила применения параметрических и непараметрических критериев в статистическом анализе медико-биологических данных. Медицинский альманах. 2021; 1 (66): 64–73. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-pravila-primeneniya-parametricheskikh-i-neparametricheskikh-kriteriev-v-statisticheskom-analize-mediko-biologicheskikh> (дата обращения: 01.06.2026).
11. Tamura H., Takasaki A., Miwa I., Taniguchi K., Maekawa R., Asada H., Taketani T., Matsuoka A., Yamagata Y., Shimamura K., Morioka H., Ishikawa H., Reiter R.J., Sugino N. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *Journal of Pineal Research*. 2008; 44 (3): 280–287. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00524.x>.
12. Tamura H., Nakamura Y., Korkmaz A., Manchester L.C., Tan D.X., Sugino N., Reiter R.J. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*. 2009; 92 (1): 328–343. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.05.016>.
13. Tamura H., Takasaki A., Taketani T., Tanabe M., Kizuka F., Lee L., Tamura I., Maekawa R., Asada H., Yamagata Y., Sugino N. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *Journal of Ovarian Research*. 2012; 5: 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-5>.
14. He C., Wang J., Zhang Z., Yang M., Li Y., Tian X., Ma T., Tao J., Zhu K., Song Y., Ji P., Liu G. Mitochondria synthesize melatonin to ameliorate its function and improve mice oocyte's quality under in vitro conditions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17 (6): 939. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17060939>.
15. Woo M.M.M., Tai C.J., Kang S.K., Nathwani P.S., Pang S.F., Leung P.C.K. Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86 (10): 4789–4797. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7912>.
16. Арушанян Э.Б., Щетинин Е.В. Значение мелатонина для деятельности печени. Медицина. 2018; 2: 35–38. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-melatonina-dlya-deyatelnosti-pecheni> (дата обращения: 01.06.2026).
17. Соболевская И.С., Зыкова О.С., Мяделец О.Д. Роль мелатонина в физиологии и патологии кожи. Клиническая дерматология и венерология. 2018; 17 (6): 116–123. DOI: <https://doi.org/10.17116/klin-derma201817061116>.
18. Драпкина О.М., Концевая А.В., Будневский А.В., Овсяников Е.С., Дробышева Е.С., Болотских В.И., Макеева А.В., Луцкий М.В. Мелатонин и сердечно-сосудистая патология: от механизмов действия к возможностям клинического применения (обзор литературы). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (8): 2892. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2892>.
19. Бурчаков Д.И., Успенская Ю.Б. Антиоксидантный, противовоспалительный и седативный эффекты мелатонина: результаты клинических исследований. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017; 117 (4-2): 67–73. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174267-73>.
20. Brzezinski A., Seibel M.M., Lynch H.J., Deng M.H., Wurtman R.J. Melatonin in human preovulatory follicular fluid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987; 64 (4): 865–867. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-64-4-865>.
21. Rönneberg L., Kauppila A., Leppäluoto J., Martikainen H., Vakkuri O. Circadian and seasonal variation in human preovulatory follicular fluid melatonin concentration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990; 71 (2): 493–496. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-71-2-493>.
22. Reiter R.J., Tamura H., Tan D.X., Xu X.Y. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertility and Sterility*. 2014; 102 (2): 321–328. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.014>.
23. Радзинский В.Е., Ермоленко К.С., Панопорт П.С. О роли мелатонина в оптимизации исходов вспомогательных репродуктивных технологий. Doctor.ru. Gynecology Endocrinology. 2014; 8 (96), P. I: 34–37. URL: <https://journalgynecology.ru/wp-content/uploads/2019/02/O-rol-i-melatonina-v-optimizacii-ishodov.pdf> (дата обращения: 01.06.2026).
24. Fernando S., Rombauts L. Melatonin: shedding light on infertility? A review of the recent literature. *Journal of Ovarian Research*. 2014; 7: 98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-014-0098-y>.

25. Мичурина С.В., Колесников С.И., Ищенко И.Ю., Архипов С.А. Влияние мелатонина на экспрессию белков Bcl-2 и Bad в клетках желтых тел яичников после воздействия экспериментальной гипертермии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9 (1): 203–213. DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.1.20>.
26. Мошкалова Г.Н., Анартаева Г.Ж., Курманова А.М., Мамедалиева Н.М., Аимбетова А.Р., Салкенова А.А., Сейітқазы Д.Е., Амануллаева М.С. Оценка рецептивности эндометрия: современные подходы (обзор). *Вестник КазНМУ*. 2022; 1: 43–49. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-retseptivnosti-endometriya-sovremennye-podhody-obzor> (дата обращения: 01.06.2026).
27. Рудакова Е.Б., Стрижова Т.В., Федорова Е.А., Бесман И.В., Замаховская Л.Ю., Шаган О.А. Материнские факторы риска неудач и дефектов имплантации после ЭКО. *Медицинский совет*. 2020; 13: 166–178. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-166-178>.
28. Адамян Л.В., Алясова А.В., Пивазян Л.Г., Степанян А.А. Иммунологические аспекты эндометриоза: патофизиологические механизмы, диагностика, аутоиммунитет, таргетная терапия и модуляция. *Проблемы репродукции*. 2024; 30 (2): 15–31. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20243002115>.
29. Данусевич И.Н. Состояние эндокринной и иммунной систем у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013; 8-3: 108–111. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=3905> (дата обращения: 01.06.2026).
30. Джериева И.С., Бровкина С.С., Решетников И.Б., Комурджянц М.С., Зибарев А.Л., Тищенко Ю.В., Куркиева Ф.Т. Роль мелатонина и его рецепторов в регуляции метаболических процессов. *Главный врач. Эндокринология*. 2022; 4 (85): 61–64. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-melatonina-i-ego-retseptorov-v-regulyatsii-metabolicheskikh-protsessov> (дата обращения: 01.06.2026).
31. Ширинкина А.С., Максимов А.Ю. Генетические факторы предрасположенности к сахарному диабету 2 типа. *Вестник ПФИЦ*. 2022; 2: 1–9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-factory-predraspolozhennosti-k-saharnomu-diabetu-2-go-tipa> (дата обращения: 01.06.2026).
32. Артымук Н.В., Тачкова О.А. Дефицит витамина D и репродуктивное здоровье женщины. *Акушерство и гинекология*. 2021; 3: 189–195. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.189-195>.
33. Рамазанова Ф.У., Хамошина М.Б., Гигани О.О., Тулупова М.С. Витамин D и его рецепторы в патогенезе акушерских осложнений: современный взгляд на проблему. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020; 8 (3): 75–80. DOI: <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13011>.
34. Захаров А.В., Хивинцева Е.В., Пятин В.Ф., Сергеева М.С., Антипов О.И. Мелатонин – известные и новые области клинического применения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017; 117 (4-2): 74–78. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174274-78>.
35. Вахлова О.С., Обоскалова Т.А., Квашина Е.В., Мухлынина Е.А. Клиническая эффективность программы экстракорпорального оплодотворения на фоне прекоцепционной подготовки с включением мелатонина. *Акушерство и гинекология*. 2022; 6: 67–74. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.6.67-74>.

Поступила в редакцию 02.02.2026; принята 07.05.2026.

Авторский коллектив

Ичмелян Альберт Мисакович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и оперативной хирургии с топографической анатомией и курсом стоматологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ichmelyan@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0001-4320-1406>.

Давидян Лиана Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: a.bogdasarov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1049-1830>.

Богдасаров Азат Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: azat-01@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7026-0620>.

Богдасарова Регина Азатовна – студентка медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: bogdasarovar@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0001-7794-6772>.

Образец цитирования

Ичмелян А.М., Богдасаров А.Ю., Давидян Л.Ю., Богдасарова Р.А. Роль дефицита мелатонина в патогенезе идиопатического бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста: проспективное когортное исследование. Ульяновский медико-биологический журнал. 2026; 2: 111–120. DOI: 10.34014/2227-1848-2026-2-111-120.

THE ROLE OF MELATONIN DEFICIENCY IN THE PATHOGENESIS OF IDIOPATHIC INFERTILITY IN WOMEN OF ADVANCED MATERNAL AGE: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

A.M. Ichmelyan, A.Yu. Bogdasarov, L.Yu. Davidyan, R.A. Bogdasarova

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The low efficacy of assisted reproductive technology programs in women aged 35–45 with idiopathic infertility necessitates the search for pathogenetic factors that remain undetected during standard ovarian reserve assessment.

Objective. The aim of the study is to comprehensively characterize the clinical, laboratory, endometrial, molecular-genetic, and metabolic profiles of advanced maternal age women with idiopathic infertility associated with melatonin deficiency.

Materials and Methods. The authors conducted a prospective comparative cohort study, including 239 patients aged 35–45 with idiopathic infertility and one or more failed IVF cycles. The main group (n=115) comprised women with nocturnal salivary melatonin levels <40 pg/mL, while the comparison group (n=124) consisted of patients with melatonin levels ≥40 pg/mL. Hormonal profiles, aromatase activity ratios, endometrial immunohistochemical markers (ERα, PR-A, CD56, CD138), the MTNR1B rs1387153 polymorphism, HOMA-IR, IGF-1/IGFBP-3, and 25(OH)D were evaluated. Non-parametric tests and regression analysis were used.

Results. Melatonin deficiency was associated with a higher incidence of cervical diseases (OR=3.51), non-alcoholic fatty liver disease, and chronic dermatoses (OR=7.09). It was also linked to a 25.0 % reduction in AMH, a 23.2 % increase in FSH, a 28.5 % decrease in the follicular aromatase activity ratio, decreased PR-A expression, an ERα/PR-A imbalance, increased CD56⁺ cell counts, and a higher frequency of the MTNR1B T allele (67.0 %; OR=1.85).

Conclusion. Nocturnal salivary melatonin levels may be considered an informative biomarker for an unfavorable pathogenetic variant of idiopathic infertility in advanced maternal age women.

Key words: : idiopathic infertility, advanced maternal age, melatonin, ovarian reserve, endometrial receptivity, pathogenetic variant, assisted reproductive technology, MTNR1B polymorphism.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Ichmelyan A.M.

Data collection, analysis and interpretation: Ichmelyan A.M., Davidyan L.Yu., Bogdasarova R.A.

Statistical data processing: Ichmelyan A.M., Davidyan L.Yu.

Text writing: Ichmelyan A.M., Davidyan L.Yu., Bogdasarova R.A.

Editing and approval of the final version of the manuscript: Bogdasarov A. Yu.

References

1. Syrkasheva A.G., Il'ina E.O., Dolgushina N.V. Besplodie u zhenshchin starshego reproduktivnogo vozrasta: prichiny, taktika vedeniya, perspektivy ispol'zovaniya preimplantatsionnogo geneticheskogo skringinga (obzor literatury) [Infertility in women of advanced age: etiology, management, application of preimplantation

- genetic screening (literature review)]. *Ginekologiya*. 2016; 18 (3): 40–43. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/besplodie-u-zhenshin-starshego-reproduktivnogo-vozrasta-prichiny-taktika-vedeniya-perspektivy-ispolzovaniya-preimplantatsionnogo/viewer> (accessed: June 01, 2026) (in Russian).
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. *Fertility and Sterility*. 2014; 101 (3): 633–634. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.12.032>.
 3. Broekmans F.J., Soules M.R., Fauser B.C. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine Reviews*. 2009; 30 (5): 465–493. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0006>.
 4. May-Panloup P., Boucrot L., Chao de la Barca J.M., Desquiret-Dumas V., Ferré-L'Hotellier V., Morinière C., Descamps P., Procaccio V., Reynier P. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles. *Human Reproduction Update*. 2016; 22 (6): 725–743. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw028>.
 5. Sasaki H., Hamatani T., Kamijo S., Iwai M., Kobanawa M., Ogawa S., Miyado K., Tanaka M. Impact of oxidative stress on age-associated decline in oocyte developmental competence. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10: 811. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00811>.
 6. Reiter R.J., Mayo J.C., Tan D.X., Sainz R.M., Alatorre-Jimenez M., Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *Journal of Pineal Research*. 2016; 61 (3): 253–278. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>.
 7. Cipolla-Neto J., Amaral F.G. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocrine Reviews*. 2018; 39 (6): 990–1028. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>.
 8. Perminova S.G., Belova I.S., Mityurina E.V., Savostina G.V. Sovremennye aspekty diagnostiki i vedeniya patsientok s «bednym» otvetom na gonadotropnyu ovarial'nyu stimulyatsiyu v programmakh VRT [Current aspects of management and diagnosis in patients with poor ovarian response to gonadotropin stimulation in ART programs]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022; 8:12–21. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.8.12-21> (in Russian).
 9. Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Metody opredeleniya minimal'no neobkhodimogo ob'yema vyborki v meditsinskikh issledovaniyakh [Methods for determining the minimum required sample size in medical research]. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2019; 65 (6): 10. DOI: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-6-10> (in Russian).
 10. Bavrina A.P. Sovremennye pravila primeneniya parametricheskikh i neparametricheskikh kriteriev v statisticheskom analize mediko-biologicheskikh dannykh [Modern rules for the use of parametric and nonparametric tools in the statistical analysis of biomedical data]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2021; 1 (66): 64–73. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-pravila-primeneniya-parametricheskikh-i-neparametricheskikh-kriteriev-v-statisticheskom-analize-mediko-biologicheskikh> (accessed: June 01, 2026).
 11. Tamura H., Takasaki A., Miwa I., Taniguchi K., Maekawa R., Asada H., Taketani T., Matsuoka A., Yamagata Y., Shimamura K., Morioka H., Ishikawa H., Reiter R.J., Sugino N. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *Journal of Pineal Research*. 2008; 44 (3): 280–287. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00524.x>.
 12. Tamura H., Nakamura Y., Korkmaz A., Manchester L.C., Tan D.X., Sugino N., Reiter R.J. Melatonin and the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*. 2009; 92 (1): 328–343. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.05.016>.
 13. Tamura H., Takasaki A., Taketani T., Tanabe M., Kizuka F., Lee L., Tamura I., Maekawa R., Asada H., Yamagata Y., Sugino N. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *Journal of Ovarian Research*. 2012; 5: 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-5>.
 14. He C., Wang J., Zhang Z., Yang M., Li Y., Tian X., Ma T., Tao J., Zhu K., Song Y., Ji P., Liu G. Mitochondria synthesize melatonin to ameliorate its function and improve mice oocyte's quality under in vitro conditions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17 (6): 939. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17060939>.
 15. Woo M.M.M., Tai C.J., Kang S.K., Nathwani P.S., Pang S.F., Leung P.C.K. Direct action of melatonin in human granulosa-luteal cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86 (10): 4789–4797. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7912>.
 16. Arushanyan E.B., Shchetinin E.V. Znachenie melatonina dlya deyatelnosti pecheni [Significance of melatonin for the liver activity]. *Meditsina*. 2018; 2: 35–38. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-melatonina-dlya-deyatelnosti-pecheni> (accessed: June 01, 2026) (in Russian).

17. Sobolevskaya I.S., Zykova O.S., Myadelets O.D. Rol' melatonina v fiziologii i patologii kozhi [The role of melatonin in the physiology and pathology of the skin]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2018; 17 (6): 116–123. DOI: <https://doi.org/10.17116/klinderma201817061116> (in Russian).
18. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Budnevskiy A.V., Ovsyanikov E.S., Drobysheva E.S., Bolotskikh V.I., Makeeva A.V., Lushchik M.V. Melatonin i serdechno-sosudistaya patologiya: ot mekhanizmov deystviya k vozmozhnostyam klinicheskogo primeneniya (obzor literatury) [Melatonin and cardiovascular disease: from mechanisms of action to potential clinical use (literature review)]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (8): 2892. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2892> (in Russian).
19. Burchakov D.I., Uspenskaya Yu.B. Antioksidantnyy, protivovospalitel'nyy i sedativnyy efekty melatonina: rezul'taty klinicheskikh issledovaniy [Antioxidant, anti-inflammatory and sedative effects of melatonin: results of clinical trials]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvyputski*. 2017; 117 (4-2): 67–73. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174267-73> (in Russian).
20. Brzezinski A., Seibel M.M., Lynch H.J., Deng M.H., Wurtman R.J. Melatonin in human preovulatory follicular fluid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1987; 64 (4): 865–867. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-64-4-865>.
21. Rönneberg L., Kauppila A., Leppäluoto J., Martikainen H., Vakkuri O. Circadian and seasonal variation in human preovulatory follicular fluid melatonin concentration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990; 71 (2): 493–496. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem-71-2-493>.
22. Reiter R.J., Tamura H., Tan D.X., Xu X.Y. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertility and Sterility*. 2014; 102 (2): 321–328. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.014>.
23. Radzinskiy V.E., Ermolenko K.S., Rapoport R.S. O roli melatonina v optimizatsii iskhodov vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy [Melatonin's role in improving outcomes of assisted reproductive technologies]. *Doctor.ru. Gynecology Endocrinology*. 2014; 8 (96), P. I: 34–37. Available at: <https://journalgynecology.ru/wp-content/uploads/2019/02/O-rol-melatonina-v-optimizatsii-ishodov.pdf> (accessed: June 01, 2026) (in Russian).
24. Fernando S., Rombauts L. Melatonin: shedding light on infertility? A review of the recent literature. *Journal of Ovarian Research*. 2014; 7: 98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-014-0098-y>.
25. Michurina S.V., Kolesnikov S.I., Ishchenko I.Yu., Arkhipov S.A. Vliyanie melatonina na ekspressiyu belkov Bcl-2 i Bad v kletkakh zheltykh tel yaichnikov posle vozdeystviya eksperimental'noy gipertermii [The effect of melatonin on the Bcl-2 and Bad proteins expression in ovarian corpus luteum cells after exposure to experimental hyperthermia]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2024; 9 (1): 203–213. DOI: <https://doi.org/10.29413/ABS.2024-9.1.20> (in Russian).
26. Moshkalova G.N., Anartaeva G.Zh., Kurmanova A.M., Mamedaliev N.M., Aimbetova A.R., Salkenova A.A., Seyitkazy D.E., Amanullaeva M.S. Otsenka retseptivnosti endometriya: sovremennye podkhody (obzor) [Evaluation of endometrial receptivity: modern approaches (review)]. *Vestnik KazNMU*. 2022; 1: 43–49. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-retseptivnosti-endometriya-sovremennye-podhody-obzor> (accessed: June 01, 2026). (in Russian).
27. Rudakova E.B., Strizhova T.V., Fedorova E.A., Besman I.V., Zamakhovskaya L.Yu., Shagan O.A. Materinskie faktory riska neudach i defektov implantatsii posle EKO [The maternal factors of failures and defects of implantation after IVF]. *Meditsinskiy sovet*. 2020; 13: 166–178. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-13-166-178> (in Russian).
28. Adamyan L.V., Alyasova A.V., Pivazyayn L.G., Stepanyan A.A. Immunologicheskie aspekty endometri- oza: patofiziologicheskiye mekhanizmy, diagnostika, autoimmunitet, targetnaya terapiya i modulyatsiya [Immunological aspects of endometriosis: pathophysiological mechanisms, diagnosis, autoimmunity, targeted therapy and modulation]. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2024; 30 (2): 15–31. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20243002115> (in Russian).
29. Danusevich I.N. Sostoyanie endokrinnoy i immunnnoy sistem u zhenshchin s khronicheskim endometritom i re- produktivnymi narusheniyami [Endocrine and immune systems in women with chronic endometritis and repro- ductive disorders]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2013; 8-3: 108–111. Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=3905> (accessed: June 01, 2026) (in Russian).
30. Dzherieva I.S., Brovkina S.S., Reshetnikov I.B., Komurdzhyants M.S., Zibarev A.L., Tishchenko Yr.V., Kurkueva F.T. Rol' melatonina i yego retseptorov v regulyatsii metabolicheskikh protsessov [The role of melatonin and its receptors in the regulation of metabolic processes]. *Glavnyy vrach. Endokrinologiya*.

- 2022; 4 (85): 61–64. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-melatonina-i-ego-retseptorov-v-regulyatsii-metabolicheskikh-protsessov> (accessed: June 01, 2026) (in Russian).
31. Shirinkina A.S., Maksimov A.Yu. Geneticheskie faktory predispozitsionnosti k sakharnomu diabētu 2 tipa [Genetic predisposition factors for type 2 diabetes mellitus]. *Vestnik PFITS*. 2022; 2: 1–9. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-faktory-predispozitsionnosti-k-sakharnomu-diabētu-2-go-tipa> (accessed: June 01, 2026) (in Russian).
32. Artymuk N.V., Tachkova O.A. Defitsit vitamina D i reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny [Vitamin D deficiency and women's reproductive health]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021; 3: 189–195. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.189-195> (in Russian).
33. Ramazanova F.U., Khamoshina M.B., Gigani O.O., Tulupova M.S. Vitamin D i yego retseptory v patogeneze akusherskikh oslozhneniy: sovremennyy vzglyad na problemu [Vitamin D and its receptors in the pathogenesis of obstetric complications: a modern view of the problem]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2020; 8 (3): 75–80. DOI: <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-13011> (in Russian).
34. Zakharov A.V., Khivintseva E.V., Pyatin V.F., Sergeeva M.S., Antipov O.I. Melatonin – izvestnye i novye oblasti klinicheskogo primeneniya [Melatonin – known problems and perspectives of clinical usage]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2017; 117 (4-2): 74–78. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174274-78> (in Russian).
35. Vakhlova O.S., Oboskalova T.A., Kvashnina E.V., Mukhlynina E.A. Klinicheskaya effektivnost' programmy ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya na fone prekontseptsionnoy podgotovki s vklucheniem melatonina [Clinical efficacy of an in vitro fertilization program with preconception preparation including melatonin]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022; 6: 67–74. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.6.67-74> (in Russian).

Received February 02, 2026; accepted May 07, 2026.

Information about the authors

Ichmelyan Al'bert Misakovich, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of General and Operative Surgery with Topographic Anatomy and a Course in Dentistry, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ichmelyan@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0001-4320-1406>.

Davidyan Liana Yur'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: a.bogdasarov@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1049-1830>.

Bogdasarov Azat Yur'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: azat-01@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7026-0620>.

Bogdasarova Regina Azatovna, Student, Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: bogdasarovar@bk.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0001-7794-6772>.

For citation

Ichmelyan A.M., Bogdasarov A.Yu., Davidyan L.Yu., Bogdasarova R.A. Rol' defitsita melatonina v patogeneze idiopaticheskogo besplodiya u zhenshchin pozdnego reproduktivnogo vozrasta: prospektivnoe kogortnoe issledovanie [The role of melatonin deficiency in the pathogenesis of idiopathic infertility in women of advanced maternal age: A prospective cohort study]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2026; 2: 111–120. DOI: [10.34014/2227-1848-2026-2-111-120](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2026-2-111-120) (in Russian).